

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/BR04/000235

International filing date: 25 November 2004 (25.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: BR
Number: PI0305339-3
Filing date: 28 November 2003 (28.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 21 February 2005 (21.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT / BR 2004/000235



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número PI 03053393 de 28/11/2003.

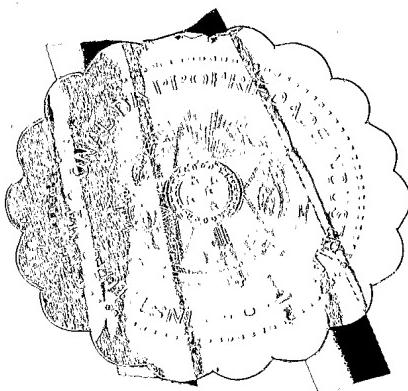
Rio de Janeiro, 18 de Janeiro de 2005.

Murilo da Silva

Murilo da Silva

Técnico 3 III Mat.449188

DIRPA/SAAPAT/NUCAD



Protocolo

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



PI0305339-3

depósito / /

(data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: **HALEX STAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA** 1.3 CGC/CPF: **01.571.702/0001-98**

1.4 Endereço completo: **BR 153, Km 03 – Chácara Retiro – GOIÂNIA / GOIÁS -
CEP:74.775-027**

1.5 Telefone: ()

FAX:

(X) continua em folha anexa

2. Natureza:

2.1 Invenção 2.1.1. Certificado de Adição 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

INVENÇÃO.....

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

VIDE FOLHA ANEXA

(X) continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. _____, de ____ / ____ / ____ .

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito _____ Data de Depósito ____ / ____ / ____ (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

() continua em folha anexa

7. **Inventor (72):**
(Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)
- 7.1 Nome: **HENO JÁCOMO PERILLO**
7.2 Qualificação: **Farmacêutico**
7.3 Endereço: **Rua L, n. 53, Ed. Pitangueiras – Apto. 101 – Setor Oeste – Goiânia – Goiás.**
7.4 CEP: **74.120-050**
- 7.5 Telefone:

8. Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97: continua em folha anexa

- 9. Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97): em anexo

- 10. Procurador (74):**
10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 0340**
CNPJ.: 86.915.246/0001-09
10.2 Endereço: **AV. DOM HÉLDER CÂMARA, 5.555 – SALA 312 – PILARES - Rio de Janeiro – RJ.**

10.3 CEP: **20.771-001** 10.4 Telefone **(21)3899-2920 e 3899-2002**

- 11. Documentos anexados** (assinale e indique também o número de folhas):
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	11.5 Relatório descritivo	30 fls.
11.2 Procuração	01 fls.	11.6 Reivindicações	06 fls.
11.3 Documentos de prioridade	fls.	11.7 Desenhos	00 fls.
11.4 Doc. de contrato de Trabalho	fls.	11.8 Resumo	02 fls.
11.9 Outros (especificar): Título da Invenção (54) – Inventores (72) - (Folha Anexa)			02 fls.
11.10 Total de folhas anexadas:			42 fls;

- 12. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 28 de novembro de 2003

Local e Data

Assinatura e Carimbo
LLC - INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340

FOLHA ANEXA

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRYSTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA PARA UTILIZAÇÃO EM SORO GLICOSADO; SOLUÇÃO A BASE DOS DITOS CRYSTAIS ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE; PROCESSO E USO DE SISTEMA FECHADO NO ACONDICIONAMENTO DA SOLUÇÃO; E USO DA SOLUÇÃO E DO SISTEMA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS."

FOLHA ANEXA

7. INVENTORES (72) – Continuação.

- (2) - 7.1 – **Nome: JOSÉ MACHADO DE CAMPOS NETO**
7.2 – **Qualificação: Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento**
7.3 – **Identidade: RG 20.031.735-0 – CPF:163.779.208-57**
7.4 – **Endereço: Rua Hermínio de Mello, 311 – Distrito Industrial – INDAIATUBA – SÃO PAULO.**
- (3) - 7.1 – **Nome: MÁRCIO CRUCELLI**
7.2 – **Qualificação: Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento**
7.3 – **Identidade: CRQ 04419119 – 4^a. Região – RG: 17.703.261**
7.4 – **Endereço: Rua Hermínio de Mello, 311 – Indaiatuba – São Paulo – CEP:13347-330.**

"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRISTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA PARA UTILIZAÇÃO EM SORO GLICOSADO; SOLUÇÃO A BASE DOS DITOS CRISTAIS ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE; PROCESSO E 5 USO DE SISTEMA FECHADO NO ACONDICIONAMENTO DA SOLUÇÃO; e USO DA SOLUÇÃO E DO SISTEMA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS."

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de cristais de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 h-purin-6(9h)-ona isentos de resíduos de alcalinidade. A solução pré-diluída apresenta-se pronta para administração no paciente, sendo armazenada em sistema fechado, evitando-se assim os riscos de contaminação. Refere-se também a solução injetável de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 h-purin-6(9h)-ona is pré-diluída em glicose, ao processo de acondicionamento da solução injetável obtida em sistema fechado , e ao uso dos ditos cristais em soro glicosado.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

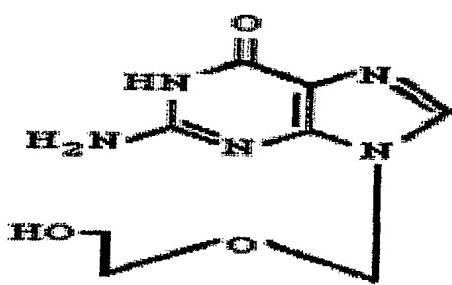
20 O Ganciclovir (9-[1-3-dehidroxi-2-propoxi]metilguanina) ou DHPG ou 2-amino-1,9{[(2-hidroxi-1-hidroximetiloetoxi)-metil}-6h-purin-6-ona ou 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 h-purin-6(9h)-ona is é uma droga 25 sintética, derivada do Aciclovir, conforme descrito no documento de patente US 4355032, mostrando-se ativo para a maioria dos herpesvírus, com atividade 100 vezes maior contra os citomegalovírus. Foi liberado para o uso como medicamento em 1989, como solução endovenosa para pacientes 30 imunodeprimidos portadores de retinites. Por ser muito tóxico, só é usado em pacientes seriamente imunodeprimidos, como em indivíduos com AIDS e imunotransplantados,

apresentando doença séria relacionada com infecção por citomegalovírus.

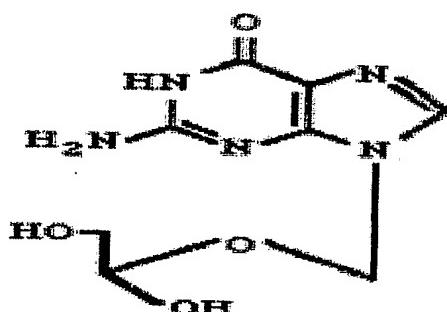
Em células infectadas por vírus herpes simplex, o mecanismo de ação é o mesmo do Aciclovir. O citomegalovírus 5 não possui timidina cinase viral específica, mas a fosforilação inicial do Ganciclovir é feita por uma fosfotransferase codificada pelo gene do vírus.

Muito semelhante ao Aciclovir - que é um nucleosídeo que possui o melhor índice terapêutico de todos os agentes 10 antivirais utilizados para o tratamento de infecções causadas pelo vírus herpes simplex (HSV) tipo 1, tipo 2 e varicela zoster - em relação ao mecanismo de ação, foi usada inicialmente no tratamento de pacientes imunodeprimidos portadores de infecção por citomegalovírus . 15 Atua de duas maneiras: inibição competitiva da DNA-polimerase viral e por incorporação direta dentro do DNA viral. Tem amplo espectro de atividade, incluindo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus, vírus do herpes zoster e herpesvírus tipo 1 e 2. Sua eficácia, tolerância e 20 penetração intra-ocular têm sido demonstrada em estudos experimentais de ceratite herpética em coelhos.

Aciclovir



Ganciclovir



O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 H-purin-6(9H)-ona , na forma de sal de sódio, é comercializado 25 em forma liofilizada. O liofilizado é preparado através da dissolução do produto ativo (forma ácida) em hidróxido de sódio e, submetido à filtração em condição estéril,

envasamento e posterior liofilização obtendo-se, então, o liófilo em condições estabelecidas pelas normas técnicas vigentes.

O fabricante do pó liofilizado recomenda que 5 administrações de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona sódico em compatibilidade com soluções de infusão, devem ser estocados sob refrigeração, mas não sob congelamento. O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona reconstituído com 10 água estéril para injecção e diluído em cloreto de sódio 0,9% em bolsas de PVC é fisicamente e quimicamente estável por 14 dias quando estocado sob refrigeração a 5°C. Contudo por conta da ausência de preservativos antimicrobianos, 15 recomenda-se o uso dentro de 24 horas.(Referência: Lawrence A. Trissel - Handbook on Injectable Drugs 11th edition, page 613 a 616).

Em contrapartida a nova formulação em sistema fechado 20 não possui conservantes e apresenta-se estéril com estabilidade comprovada por 24 meses estocada em temperatura ambiente (20 a 30°C).

Segundo o pedido de patente brasileiro - PI 9803096 de LABOGEN S/A QUÍMICA FINA E BIOTECNOLOGIA, a forma atual de apresentação e comercialização do liófilo de sal sódico do 25 2 - amino- 1,9 {[(2-hidroxi-1-hidroximetil)etoxi]-metil}-6H-purin-6-ona, pode ser melhorada em aspectos de processo e de produto e para tal o pedido de patente aqui mencionado apenas como referência ao estado da técnica, apresenta o princípio ativo na forma de sais alcalinos de sódio e potássio, em solução aquosa ampulado na concentração 30 adequada para uso direto e esterilizado para garantia de suas propriedades químicas e biológicas. O produto obtido é transferido para ampolas de vidro, esterilizado em autoclave e conservado para o cliente final já nas condições de uso definitivo.

O SISTEMA FECHADO

O conceito de sistema fechado em soluções parenterais baseia-se no fato de não existir contato do ambiente com a 5 solução a ser administrada, evitando-se desta forma a contaminação microbiológica através do ar ou por contato durante a conexão do equipo de administração.

Soluções parenterais podem ser acondicionadas em frascos plásticos sendo então denominado de sistema aberto, 10 onde não existe total proteção contra contaminação. Neste caso, há formação de vácuo durante a administração do produto ao paciente, diminuindo a velocidade de gotejamento. Além disso, adicionam-se medicamentos ao frasco através da retirada do equipo conectado ao frasco, havendo maiores 15 riscos de contaminação.

Acondicionar solução de glicose com o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, em sistemas fechados, até a presente invenção não era viável devido à instabilidade do sal ganciclovirato de sódio 20 diluído nas soluções de Cloreto de sódio e glicose a 5%, visto não ser o pH alcalino (aproximadamente 11) compatível com o pH das soluções usadas na diluição (Cloreto de sódio, Ringer com lactato e glicose, toleram pH máximo de 6).

Partindo deste princípio, a presente invenção vem 25 propor acondicionar solução de glicose com o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona em sistema fechado evitando, assim, os inconvenientes encontrados no estado da técnica, inclusive aqueles observados nos acondicionados em ampolas.

A INVENÇÃO

A princípio notava-se que a produção da solução de glicose com o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona apresentava colorações

amareladas, indicativas de degradação, que surgia durante o processo de esterilização e estabilidade acelerada, onde o produto era submetido a altas temperaturas. Esta estabilidade foi obtida através da tecnologia da presente 5 invenção onde foi alterado o tipo de cristal da molécula do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (Ganciclovir).

Em face desta constatação, a presente invenção vem concluir que o uso de preparações pré-diluídas em sistema 10 fechado diminui os riscos de erros na administração de medicamentos, diminuindo as etapas de manuseio do medicamento pela equipe de enfermagem do hospital, além de reduzir os riscos de contaminação.

O produto obtido pela presente invenção apresenta-se na 15 forma de solução de glicose com 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona acondicionada em bolsa plástica flexível (sistema fechado).

A bolsa plástica utilizada no sistema fechado com a nova formulação do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2- 20 amino-1H-purin-6(9H)-ona é confeccionada a partir do filme composto por três camadas distintas, cada uma com função singular de proteção. O processo para produção do filme é o de co-extrusão, onde as camadas são agrupadas formando uma única lâmina. A camada externa é de poliéster, material 25 resistente ao calor, possui transparência e ótima resistência a esforços mecânicos e abrasivos. A camada intermediária é de polietileno que proporciona excelente flexibilidade e devido as suas propriedades atua como barreira na troca de umidade e vapores com o ambiente. A 30 camada interna é de copolímero propileno que é impermeável e apresenta excelente flexibilidade; sua principal característica é ser quimicamente inerte não interagindo com o produto envasado. Toda essa composição faz com que o trilaminado seja a embalagem de excelência em comparação ao

PVC que além de possuir aditivos e plastificantes, interage com o produto armazenado por períodos mais longos.

O processo da presente invenção visa, principalmente, a obtenção do princípio ativo 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) na sua forma elementar, sem resíduos de alcalinidade livre proveniente do processo de obtenção fabril via purificação/cristalização.

Pelo processo da presente invenção foi desenvolvido um produto que apresenta como principais características o fato de ser estéril, apresentar-se adequado para ser acondicionado em sistema fechado através de bolsa plástica estéril, apresentar-se estável, possuir pH apropriado para o seu acondicionamento em sistema fechado em meio de solução sódica, o qual é o mesmo da solução. O alcance da estabilização do produto final ocorreu em face da alteração do tipo de cristal da molécula do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona.

A alteração nas condições do cristal do agente ativo - forma, dimensões, granulometria, limpidez, etc, caracteriza um outro aspecto peculiar do agente ativo assim obtido o que o torna distinto do produto apresentado no estado da técnica.

Assim, a presente invenção está centrada no processo de alteração dos cristais do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona e as características finais desses cristais, bem como sua função para a obtenção do produto farmacêutico alvo da invenção para acondicionamento em sistema fechado.

O princípio ativo sem estes resíduos de alcalinidade livre é primordial para a obtenção da nova forma de apresentação do produto em soro glicosado, conforme proposto na presente invenção, uma vez que a glicose, matéria prima do soro glicosado com 9-((1,3-dihidroxipropan-

2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, reage com bases formando furfural e metil furfural, os quais, por sua vez, reagem com o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona do soro glicosado formando outras 5 substâncias indesejáveis, e ainda sob estudos

O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) durante sua purificação/cristalização, forma cristais com inclusão de algumas partes por bilhão (PPB) de resíduos alcalinos. Esses 10 resíduos são responsáveis pela degradação da glicose e consequentemente, provocam a degradação do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona constante no soro glicosado.

O processo da presente invenção inicia-se com a 15 obtenção de uma suspensão a base de 90 gramas a 110 gramas, preferentemente 100 gramas de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) em 9,9 litros a 1,1 litros, preferentemente 1 litro de água desmineralizada obtendo-se o 9-((1,3- 20 dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) aquoso. Em seguida adiciona-se de 13,5 gramas a 16,5 gramas, preferentemente 15 gramas, de bases inorgânicas tais como hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio .(soda cáustica), preferentemente 25 o hidróxido de sódio até a obtenção de um pH que varia de 10,5 a 12,5 quando ocorre total solubilização do meio. Caso se opte pela utilização de soda caustica, a concentração preferencial é de 15 gramas e o pH preferencial é de 11,5. Em seguida, eleva-se a temperatura da solução para uma faixa 30 que varia de 75° a 90°C, preferentemente 85°C e adiciona-se de 5,4 gramas a 6,6 gramas, preferentemente 6 gramas, de ácidos tais como ácido clorídrico fulmegante, ácido fluorídrico, ácido acético, ácido cítrico, preferentemente ácido clorídrico fulmegante até a obtenção de um pH na

faixa de 4,5 a 5,5, preferentemente . 4,5 Inicia-se o resfriamento da solução na faixa de 5° a 7° C, preferentemente 5 °C obtendo-se a cristalização do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre). Segue-se, então, a filtração do sólido obtido após 25 a 40 minutos, preferentemente 30 minutos sob agitação a uma temperatura que varia de 5° a 7°C, preferentemente 5°C e lava-se o sólido com solventes tais como isopropanol acetona, etanol, metanol, preferencialmente Isopropanol Após a filtração, o sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) obtido é ressuspenso em isopropanol sob refluxo intenso de 3 a 4 horas, preferentemente 4 horas Segue-se, então, o resfriamento da suspensão obtida a temperatura ambiente ,20° a 30°C, preferentemente 25° C e imediatamente após procede-se à filtração O sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) é secado em estufa a vácuo por 3 a 5 horas , preferentemente 4 horas a uma temperatura que varia de 60° a 80°C , preferentemente 70°C, obtendo-se de 90,4 gramas a 100,4 gramas , preferentemente 95,4 gramas de produto seco.

Mais detalhadamente, o processo da presente invenção inicia-se num reator de vidro acoplado a um condensador onde o 9-((1,3-dihidroxipropano-2-iloximetil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é suspenso em água desmineralizada, sob forte agitação, a temperatura ambiente até completa homogeneização.

A proporção de água desmineralizada usada em relação ao 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é, preferencialmente, 10 partes, embora possa ser usado de 8 a 20 partes obtendo-se o mesmo efeito.

A essa suspensão é adicionado, sob agitação, o hidróxido de sódio (soda cáustica), em quantidade

equivalente a 1,1 mol de hidróxido de sódio em relação ao 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, ocorrendo a solubilização total da suspensão. Pode-se utilizar de 0,9 até 2,0 mols de hidróxido de sódio por mol de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, preferencialmente 1,1 mols.

Outras bases inorgânicas que podem ser utilizadas são: hidróxido de potássio e hidróxido de lítio. Preferencialmente, utiliza-se o hidróxido de sódio. Em seguida, sob agitação, eleva-se a temperatura da solução até 75 a 90 °C, preferencialmente 85°C, e adiciona-se ácido clorídrico fumegante (ou outro ácido como: ácido fluorídrico, ácido acético, ácido cítrico, preferencialmente utiliza-se o ácido clorídrico), até o pH da solução baixar para 4,5 a 5,5; preferencialmente até pH 4,5; utilizando-se, aproximadamente, 5,4 gramas a 6,6 gramas, preferentemente 6 gramas de ácido clorídrico.

Após o ajuste de pH da solução inicia-se o resfriamento da mesma, sob agitação, até a temperatura de 5 a 7°C, preferencialmente até a temperatura de 5°C, para que ocorra a cristalização do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona. Mantém-se, sob agitação, a suspensão obtida, na temperatura citada, durante um período de tempo compreendido entre 25 e 40 minutos, preferencialmente por 30 minutos e então filtra-se essa suspensão, lavando-se o sólido com água a uma temperatura de 5 a 7°C na proporção de 1/10 do volume de água utilizado no início do processo e em seguida lava-se o sólido com isopropanol a uma temperatura de 5 a 7°C na proporção de 1/10 do volume de água utilizado no início do processo. Pode-se utilizar outros solventes orgânicos em substituição ao isopropanol, como: acetona, etanol, metanol. Preferencialmente utiliza-se isopropanol. O sólido obtido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-

6(9H)-ona é transferido para um reator vitrificado acoplado a um condensador, isopropanol é adicionado numa razão de 4 a 6 partes em relação à massa do sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona obtido, preferencialmente utiliza-se 4 partes, e sob agitação, essa suspensão é aquecida até refluxo.

Outros solventes podem ser usados em substituição ao isopropanol, como: etanol, metanol, propanol, butanol. Preferencialmente utiliza-se o isopropanol. Mantém-se o refluxo por 3 a 4 horas. Resfria-se essa suspensão a temperatura compreendida entre 20 a 30°C e filtra-se a suspensão. O sólido obtido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é secado em estufa a vácuo por 3 a 4 horas a temperatura de 60 a 80°C. O rendimento final está compreendido entre 89 a 98%.

A presente invenção vem solucionar este problema da técnica através de uma nova forma de cristalização, em pH ácido, portanto isento de resíduos de alcalinidade e, em consequência foi obtido uma nova forma de cristal, cujos resultados mostraram uma grande melhora na estabilidade do produto em soro glicosado com 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona e, com isso, ocorrendo a eliminação total do resíduo.

O cristal de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 H-purin-6(9H)-ona estabilizado, obtido pelo processo da presente invenção, apresenta as condições ideais para ser adicionado ao soro glicosado sem, com isso, apresentar degradação.

Os primeiros ensaios foram desenvolvidos com a molécula de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona utilizada na preparação do produto liofilizado. Como resultado, foi obtida uma solução amarelada e oxidada devido ao alto pH, o qual não conferiu estabilidade à solução de glicose.

Com a alteração da molécula de cristalização do glanciclovirato de sódio obtido anteriormente pela LABOGEN, foi obtida uma solução limpida, sem oxidação e com o pH em torno de 5,5. Ao ser obtida a estabilidade da molécula com esse pH, conseguiu-se diminuir os riscos durante o manuseio, já que a solução anterior, por ser bastante alcalina (pH=11), apresentava-se irritante após sua reconstituição, o que ocasionava a impossibilidade de contato com a pele, membranas e olhos. O uso de luvas e óculos apropriados se faziam necessários, então, quando da sua manipulação.

De acordo com os protocolos da "America Society of Hospital Pharmacy" - ASHP, o Ganciclovir deve ser manuseado e preparado em câmara de fluxo laminar, prevenindo a contaminação do produto por microorganismos e protegendo a pessoa e o ambiente dos riscos potenciais do medicamento. O equipamento apropriado para tal é uma câmara (capela) de fluxo laminar classe II de fluxo de ar vertical BSC (cabine de biossegurança).

Como a solução da presente invenção apresenta-se pré-diluída para administração no paciente em sistema fechado, as etapas de manuseio do medicamento pela equipe de enfermagem do hospital estão diminuídas, todos os riscos de contaminação do produto e a segurança do manipulador estão preservados. O produto da presente invenção em sistema fechado eliminará a necessidade de obtenção de equipamentos como fluxo laminar para preparação do medicamento.

O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona sob a forma de solução em sistema fechado teve alterado significativamente o valor do pH da solução, facilitando o manuseio, aumentando a segurança do operador, diminuindo os riscos de contaminação e despesas com equipamentos, áreas específicas e funcionários para o manuseio. O risco de toxicidade como carcinogenicidade e

mutagenicidade para o operador foi eliminado, já que o produto é apresentado pronto para administração.

Com a alteração do pH, a solução não provoca abscesso e nem flebite no paciente, riscos existentes da formulação anterior (Pó liofilizado frasco ampola - ROCHE).

Na nova apresentação em sistema fechado, pode-se observar que uma fase do processo de produção ficou facilitada. Considerando a granulometria da matéria-prima utilizada, a etapa de pulverização requerida para produção do pó liofilizado pode ser eliminada, já que durante o processo de manipulação do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona em solução com cloreto de sódio ou glicose, utilizam-se reatores de alta rotatividade que promove a dissolução dos sais com eficiência comprovada através dos testes de contagem de partículas.

Os testes laboratoriais executados foram o de dosagem de teores do princípio ativo (ganciclovirato de sódio) em HPLC, análise dos diluentes (Cloreto de sódio e glicose) por fotometria e polarimetria, medição potenciométrica de pH, contagem de partículas, testes de estabilidade acelerada, pesquisa de produtos de degradação por espectrofotometria (hidroximetilfurfural) e análises microbiológicas. In vivo, pesquisa de pirogênio em coelhos.

O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre), durante sua fabricação, purificação/ cristalização, forma cristais com inclusão de algumas partes por bilhão (PPB) de resíduos alcalinos. Esses resíduos são responsáveis para provocar a degradação de glicose e consequentemente, provocar a degradação do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona constante no soro glicosado. A solução encontrada foi eliminar esse resíduo, buscando uma nova forma de cristalização, em pH ácido, portanto, isento de resíduos de

alcalinidade e como consequência foi obtido uma nova forma de cristal, cujos resultados mostraram uma grande melhora na estabilidade do produto soro glicosado com 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona.

5 De acordo com o Processo de obtenção de novo cristal de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, via purificação/cristalização, para utilização em soro glicosado, da presente invenção, obtém-se o princípio ativo 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-
10 purin-6(9H)-ona (base livre) na sua forma elementar, sem resíduos de alcalinidade livre, o que é um fator primordial para a obtenção da nova forma de apresentação do produto em Soro Glicosado,

Estudos mostraram que resíduos de alcalinidade livre
15 degradam a glicose, matéria prima constante na formulação do produto 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona em Soro Glicosado, formando furfural e metil furfural, os quais, por sua vez, reagem com o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona
20 formando substâncias que estão sob estudo.

O 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre), durante sua fabricação (purificação/cristalização), forma cristais com inclusão de algumas partes por bilhão (PPB) de resíduos alcalinos.
25 Esses resíduos são responsáveis por provocar a degradação de glicose e consequentemente, provocar a degradação do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona constante no Soro Glicosado. A solução encontrada, pela presente invenção, foi eliminar esse resíduo, buscando uma
30 nova forma de cristalização, em pH ácido, portanto, isento de resíduos de alcalinidade e como consequência foi obtido uma nova forma de cristal, cujos resultados mostraram uma grande melhora na estabilidade do produto Soro Glicosado com

9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona.

Durante o estudo de estabilidade natural, Foi realizado pesquisa de Hidroxietilfurfural, que é um produto de degradação da glicose na Solução de Ganciclovir em Glicose. Os testes foram realizados no início, aos 12 meses e 24 meses. A presença de Hidroxietilfurfural é proveniente da degradação da Glicose quando submetida a condições de pH fora dos limites especificados e esterilização além dos limites de tempo e temperatura.

Portanto, a mudança da molécula de cristalização do ganciclovirato de sódio conferiu características inovadoras à solução de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona de forma a acondicioná-la em condições assépticas e de estabilidade no sistema fechado.

Com essa nova forma farmacêutica, outras associações medicamentosas podem ser feitas, o que não poderia ocorrer na formulação anterior devido ao pH fortemente alcalino: Doxorubicin HCl, Etoposide fosfato, Fluconazol, Metotrexato sódico, Sargramositim e Thiotepe, nas dosagens comumente usadas.

Considerando que a dose para tratamento é de 5mg/Kg de peso por infusão intravenosa de 12/12 horas por 14 a 21 dias para o produto liofilizado reconstituído, necessitamos dos resultados dos testes que serão efetuados na clínica para podermos definir as alterações do método terapêutico para o produto disposto em sistema fechado.

EXEMPLO I:

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRISTAL DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1 H-PURIN-6(9H)-ONA BASE LIVRE NA SUA FORMA ELEMENTAR, SEM RESÍDUOS DE ALCALINIDADE LIVRE

Em uma suspensão a base de 100 gramas de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona em 1 litro de água desmineralizada adiciona-se 15 gramas de soda cáustica ,pH 11,5. ocorrendo total solubilização do meio Em seguida, eleva-se a temperatura da solução para 85°C e adiciona-se aproximadamente 6 gramas de ácido clorídrico fulmegante até pH 4,5. Inicia-se o resfriamento da solução até 5°C obtendo-se a cristalização do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre). Após 30 minutos sob agitação a 5°C segue-se a filtração do sólido obtido, e subsequente lavagem com isopropanol. Ressuspende-se o sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) em isopropanol, sob refluxo intenso, por 4 horas. Resfria-se essa suspensão a temperatura ambiente (25°C) e, imediatamente após procede-se à filtração. O sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (base livre) obtido é secado em estufa a vácuo por 4 horas a 70°C, obtendo-se 95,4 gramas de produto seco.

EXEMPLO II:

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRISTAL DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1 H-PURIN-6(9H)-ONA BASE LIVRE NA SUA FORMA ELEMENTAR, SEM RESÍDUOS DE ALCALINIDADE LIVRE

Num reator de vidro acoplado a um condensador o 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é suspenso em água desmineralizada, numa proporção de 10 partes de água desmineralizada em relação ao 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona sob forte agitação, a temperatura ambiente até completa homogeneização. Adiciona-se à suspensão obtida, sob agitação, o hidróxido de sódio (soda cáustica), em

quantidade equivalente a 1,1 mol de hidróxido de sódio em relação ao 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, ocorrendo à solubilização total da suspensão. Em seguida, sob agitação, eleva-se a temperatura da solução a 85°C, e adiciona-se ácido clorídrico fulmegante até o pH da solução baixar 4,5; utilizando-se, aproximadamente 5,4 gramas a 6,6 gramas de ácido clorídrico. Após o ajuste de pH da solução inicia-se o resfriamento da mesma, sob agitação, até a temperatura de 5°C, para que ocorra a cristalização do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona. Mantém-se sob agitação, a suspensão obtida, na temperatura citada, durante um período de tempo de 30 minutos e então filtra-se essa suspensão, lavando-se o sólido com água a uma temperatura de 5 a 7°C na proporção de 1/10 do volume de água utilizado no início do processo e em seguida lava-se o sólido com isopropanol a uma temperatura de 5 a 7°C na proporção de 1/10 do volume de água utilizado no início do processo. O sólido obtido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é transferido para um reator vitrificado acoplado a um condensador, isopropanol é adicionado numa razão de 4 partes em relação à massa do sólido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona obtido, e sob agitação, essa suspensão é aquecida até refluxo. Mantém-se o refluxo por 3 a 4 horas. Resfria-se essa suspensão a temperatura compreendida entre 20 a 30°C e filtra-se a suspensão. O sólido obtido de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona é secado em estufa a vácuo por 3 a 4 horas a temperatura de 60 a 80°C. O rendimento final está compreendido entre 89 a 98%.

TABELA I: ESTUDO DE ESTABILIDADE

Produto: GANCICLOVIR 1MG/ML + GLICOSE 5%

Número do Lote: Piloto 01 Data de Fabricação:

Fev/2000

Tamanho do Lote: 100 unidades

Material de Acondicionamento: Bolsa plástica Trilaminado -

5 250ml.

Resultados:

Estabilidade de Longa Duração - 30°C ± 2°C:

Testes	Especifi-cação	Início	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
Descrição/Cor	Líquido límpido incolor	Conforme	Confor-me	Confor-me	Confor-me	Confor-me
Teor Ganciclovir	90% 110%	a 101,2	100,8	99,5	99,7	98,7
Teor Glicose	95% 105%	a 99,8	99,2	99,4	98,8	98,0
pH	4,0 6,5	a 5,8	5,4	5,5	5,7	5,5
Esterilidade	Estéril	Estéril	-	-	-	Estéril
Pirogênio	Apirogê-nico	Apirogê-nico	-	-	-	Apirogê-nico
Número amostras analisadas		13 unidades	3 unida-des	3 unida-des	3 unidades	13 unidades

Estabilidade Acelerada;

- 10 A Solução Injetável de Ganciclovir + Glicose foi submetida em sua embalagem de envase primário em estufas a temperaturas de 40°C e 50°C por períodos de 180 e 90 dias respectivamente. As bolsas foram analisadas em um período de 30, 60, 90 e 180 dias quando colocadas em estufas a 40°C;
 15 30, 60, 90 dias quando em estufas a 50°C.

Testes		Aspecto: líquido límpido incolor	pH: 4,0 a 6,5	Teor Glicose 95% a 105%	Teor Ganciclovir 90% a 110%	Pirogênio: (USP 24)	Esterilidade: Estéril (USP 24)	Número amos-tras anali-sadas
Lote: Piloto 01								
40°C	30 dias	Conforme	5,6	99,8%	101,2%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,8	99,6%	100,7%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,2	99,1%	99,7%	-	-	3 unid.
	180 dias	Conforme	5,5	98,7%	99,0%	Estéril	Apirogênico	13 unid.
50°C	30 dias	Conforme	5,7	99,7%	101,3%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,1	99,4%	100,8%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,5	98,8%	99,8%	Estéril	Apirogênico	13 unid.

TABELA II: ESTUDO DE ESTABILIDADE

Produto: GANCICLOVIR 1MG/ML + GLICOSE 5%

5 Número do Lote: Piloto 02 Data de Fabricação:
Fev./2000

Tamanho do Lote: 100 unidades

Material de Acondicionamento: Bolsa plástica Trilaminado -
250ml

10 Resultados:

Estabilidade Longa Duração - 30°C ± 2°C:

Testes	Especifica ção	Inicio	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
Descri- ção/Cor	Líquido límpido incolor	Confor me	Confor me	Confor me	Confor me	Confor me
Teor	90% a 110%	98,6%	98,0%	97,8%	97,5%	96,9%
Ganciclo vir						
Teor	95% a 105%	99,6%	99,2%	98,8%	98,0%	97,8%
Glicose						
Ph	4,0 6,5	a 4,8	5,0	5,1	4,9	5,0
Esterili- dade	Estéril	Estéri l	-	-	-	Este- ril
Pirogê- nio	Apirogê- nico	Apirog ênico	-	-	-	Apiro- gênico
Número amostras analisa- das	-	13 unida- des	3 unida- des	3 unida- des	3 unida- des	13 unida- des

Estabilidade Acelerada:

A Solução Injetável de Ganciclovir + Glicose foi submetida em sua embalagem de envase primário em estufas a temperaturas de 40°C e 50°C por períodos de 180 e 90 dias respectivamente. As bolsas foram analisadas em um período de 30, 60, 90 e 180 dias quando colocadas em estufas a 40°C; 5 30, 60, 90 dias quando em estufas a 50°C.

Testes		Aspecto: líquido límpido incolor	pH : 4,0 a 6,5	Teor Glico- se 95% a 105%	Teor Ganci- clovir 90% a 110%	Pirogê- nio: (USP 24)	Esterili- dade: Estéril (USP 24)	Número amos- tras anali- sadas
Lote: Piloto 02								
40°C	30 dias	Conforme	4,8	98,6%	99,6%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,1	98,2%	99,0%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,0	97,7%	98,7%	-	-	3 unid.
	180 dias	Conforme	5,3	97,2%	98,0%	Estéril	Apirogê- nico	13 unid.
50°C	30 dias	Conforme	4,9	98,7%	99,7%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,0	98,4%	99,2%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,2	97,8%	98,8%	Estéril	Apirogê- nico	13 unid.

TABELA III: ESTUDO DE ESTABILIDADE

Produto: GANCICLOVIR 1MG/ML + GLICOSE 5%

Número do Lote: Piloto 03 Data de Fabricação:

5 Fev./2000

Tamanho do Lote: 100 unidades

Material de Acondicionamento: Bolsa plástica Trilaminado -
250ml

Resultados:

Testes		Aspecto: líquido límpido incolor	pH : 4,0 a 6,0	Teor Glicose 95% a 105%	Teor Ganciclovir 90% a 110%	Pirogê- nio: (USP 24)	Esterili- dade: Estéril (USP 24)	Número amostras analisa- das
Lote: Piloto 03								
40°C	30 dias	Conforme	4,8	98,8%	99,2%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,2	97,8%	98,8%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,0	97,1%	98,2%	-	-	3 unid.
	180 dias	Conforme	5,2	97,0%	97,6%	Estéril	Apirogê- nico	13 unid.
50°C	30 dias	Conforme	4,9	98,7%	99,4%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme	5,1	98,4%	99,0%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme	5,0	97,8%	98,8%	Estéril	Apirogê- nico	13 unid.

TABELA IV: ESTUDO DE ESTABILIDADE

Produto: GANCICLOVIR 1MG/ML + CLORETO DE SÓDIO 0,9%

Número do Lote: Piloto 01 Data de Fabricação:
Fev./2000

5 Tamanho do Lote: 100 unidades

Material de Acondicionamento: Bolsa plástica Trilaminado -
250ml

Resultados:

Estabilidade de Longa Duração - 30°C ± 2°C

Testes	Especifi cação	Início	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
Descrição	Líquido					
/Cor	límpido incolor	Conforme	Confor- me	Conforme	Conforme	Conforme
Teor	90% a 100,2%		99,8%	99,2%	98,7%	97,7%
Ganciclovir	110%					
Teor	95% a 99,5%		99,0%	99,0%	98,8%	98,7%
Cloreto de Sódio	105%					
pH						
Esterili- dade	Estéril	Estéril	-	-	-	Estéril
Pirogênio	Apirogê- nico	Apirogê- nico	-	-	-	Apirogê- nico
Número amostras		13	3	3	3	13
analisa- das		unidades	unidades	unidades	unidades	unidades

Estabilidade Acelerada

A Solução Injetável de Ganciclovir + Cloreto de Sódio foi submetida em sua embalagem de envase primário em estufas a temperaturas de 40°C e 50°C por períodos de 180 e 90 dias respectivamente. As bolsas foram analisadas em um período de 30, 60, 90 e 180 dias quando colocadas em estufas a 40°C; 30, 60, 90 dias quando em estufas a 50°C.

Testes		Aspecto: líquido límpido incolor	pH	Teor Cloreto de sódio 95% a 105%	Teor Ganciclovir 90% a 110%	Pirogênia: (USP 24)	Esterilidade: Estéril (USP 24)	Número amostras analisadas
Lote: Piloto 01								
40°C	30 dias	Conforme		99,4%	100,2%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme		99,4%	99,2%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme		99,2%	98,7%	-	-	3 unid.
	180 dias	Conforme		98,8%	98,0%	Estéril	Apirogênico	13 unid.
50°C	30 dias	Conforme		99,5%	100,3%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme		99,0%	99,8%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme		98,8%	99,0%	Estéril	Apirogênico	13 unid.

TABELA V: ESTUDO DE ESTABILIDADE**Produto:****Número do Lote:** Piloto 02 **Data de Fabricação:**

Fev./2002

5 **Tamanho do Lote:** 100 unidades **GANCICLOVIR 1MG/ML + CLORETO DE SÓDIO 0,9%****Material de Acondicionamento:** Bolsa plástica Trilaminado - 250ml**Resultados:**

Estabilidade de Longa Duração - 30°C ± 2°C

Testes	Especifi- cação	Inicio	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
Descrição	Líquido					
/Cor	límpido incolor	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Teor	90% a 101,2%	100,8%	99,8%	98,5%	97,7%	
Ganciclovir	110%					
Teor	95% a 99,0%	98,7%	98,6%	98,6%	98,4%	
Cloreto de Sódio	105%					
pH						
Esterili- dade	Estéril	Estéril	-	-	-	Estéril
Pirogênio	Apirogê- nico	Apirogê- nico	-	-	-	Apirogên ico
Número amostras	-	13	3	3	3	13
analisa- das		unidades	unidades	unidades	unidades	unidades

Estabilidade Acelerada

A Solução Injetável de Ganciclovir + Cloreto de Sódio 5 foi submetida em sua embalagem de envase primário em estufas a temperaturas de 40°C e 50°C por períodos de 180 e 90 dias respectivamente. As bolsas foram analisadas em um período de 30, 60, 90 e 180 dias quando colocadas em estufas a 40°C; 30, 60, 90 dias quando em estufas a 50°C.

Testes		Aspecto: líquido límpido incolor	pH :	Teor Cloreto de sódio 95% a 105%	Teor Ganciclovir 90% a 110%	Pirogênia: (USP 24)	Esterilidade: Estéril (USP 24)	Número amostras analisadas
Lote: Piloto 02								
40°C	30 dias	Conforme		99,1%	101,2%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme		98,8%	100,2%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme		98,7%	99,7%	-	-	3 unid.
	180 dias	Conforme		98,7%	98,4%	Estéril	Apirogênico	13 unid.
50°C	30 dias	Conforme		99,0%	101,3%	-	-	3 unid.
	60 dias	Conforme		98,6%	100,8%	-	-	3 unid.
	90 dias	Conforme		98,5%	99,8%	Estéril	Apirogênico	13 unid.

A título ilustrativo, preconizado na literatura pertinente ao assunto (GUIA DE ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE ANTIMICROBIANOS F. Hoffmann - La Roche Ltd. Basileia - Suíça.) as seguintes recomendações se fazem necessárias para 5 aplicação do Ganciclovir do estado da técnica, o que evidencia o alcance da atividade inventiva da presente invenção, cujas vantagens sobre o estado da técnica restou evidenciada na presente patente de invenção:

[RECOMENDAÇÃO] [INTRA-VENOSA EM "BOLO"]

10 [PERFUSÃO INTERMITENTE] [INTRA-VENOSA CONTÍNUA]

[INTRAMUSCULAR] [SOLUÇÕES COMPATÍVEIS]

[ESTABILIDADE] [OBSERVAÇÕES]

RECOMENDAÇÃO:

Reconstituir cada frasco-ampola com 10ml de água estéril para injeção e diluir em volume adequado de soro apropriado, aplicando-se por infusão endovenosa durante 5 aproximadamente uma hora.

INTRAVENOSA EM "BOLO"

Não. A toxicidade pode aumentar.

PERFUSÃO INTERMITENTE

10 Sim. Diluir o conteúdo reconstituído em soro e aplicar durante uma hora.

INTRAVENOSA CONTÍNUA

Não recomendado, devido ao risco de contaminação por bactérias.

15 **INTRAMUSCULAR**

Sim, mas pode causar irritação no local da injeção devido ao pH elevado da solução de injeção (pH □ 11). Também pode ser feito por via subcutânea, mas com o mesmo risco de irritação local.

20 **SOLUÇÕES COMPATÍVEIS**

Soro fisiológico.

Solução de dextrose 5% em água.

Solução de Ringer.

Solução de Ringer-lactato.

ESTABILIDADE

Reconstituído no próprio frasco, 12 horas à temperatura ambiente.

Diluído, utilizar o mais rápido possível devido ao 5 risco de contaminação bacteriana. Caso não seja possível utilizar imediatamente, manter sob refrigeração por no máximo 24 horas, evitando o congelamento.

OBSERVAÇÕES:

10 Não diluir com água bacteriostática. Utilizar somente água bi-destilada estéril para injeção.

Inspecionar o frasco após a reconstituição para evitar a presença de partículas e/ou corpos estranhos.

15 Não menos importante, é descrito, a seguir, também a título ilustrativo, o Parecer Técnico nº 005/98 do Conselho Federal de Farmácia - Brasil, referente a VALIDAÇÃO DE TÉCNICAS DE ANÁLISES APROPRIADAS AO PRODUTO E SUBPRODUTOS DECORRENTES DA OBTENÇÃO DA NOVA MOLÉCULA DESENVOLVIDA,

Assunto: Preparo e Administração do Ganciclovir endovenoso e da Anfotericina B.

20 Análise

Considerando a solicitação feita ao Conselho Federal de Farmácia que repassou as seguintes informações:

25 O Ganciclovir, agente antiviral, é considerado um fármaco de risco devido às suas propriedades carcinogênicas e mutagênicas. Portanto, vários cuidados devem ser tomados quando do seu manuseio, preparo e administração

Pelo fato de resultar uma solução bastante alcalina (pH=11) e irritante após sua reconstituição, deve-se evitar o contato com a pele, membranas, mucosas e olhos. O uso de luvas e óculos apropriados se faz necessário, então, quando da sua manipulação.

De acordo com os protocolos da "America Society of Hospital Pharmacy" - ASHP, o Glanciclovir deve ser manuseado e preparado em câmara de fluxo laminar, prevenindo a contaminação do produto por microorganismos e protegendo a pessoa e o ambiente dos riscos potenciais do medicamento. O equipamento apropriado para tal é uma câmara (capela) de fluxo laminar classe II de fluxo de ar vertical BSC (cabine de biossegurança).

Inicialmente, a Anfotericina B (um fungicida) deve ser reconstituída com 10 ml de água estéril, sem agente bacteriostático, de modo a atingir a concentração de 5mg/ml, formando uma suspensão coloidal. Para infusão intravenosa, esta última (suspensão coloidal) deve ser diluída para 500ml com solução de glicose a 5%, obtendo uma concentração de 0,1 mg/ml.

Soluções com eletrólitos (p ex. NaCl a 0,9%) ou que contenham agentes bacteriostáticos não devem ser usados na reconstituição e/ou diluição da Anfotericina B, pois há o risco de precipitação da droga.

A Anfotericina B, destinada à administração por infusão intravenosa, deve ser preparada de acordo com rigorosas técnicas de assepsia, isto é, uso de luvas, agulhas e seringas estéreis, limpeza do tampo do frasco-ampola com algodão embebido com álcool, etc

Apesar da Anfotericina B ser sensível à luz, não é necessário cobrir a bolsa de infusão, se a administração da droga ocorrer dentro de oito horas após a sua preparação.

Considerando que a cada dia novas drogas estão surgindo para o tratamento dos pacientes imunodeprimidos e é bastante comum o desconhecimento, por parte do profissional da saúde, dos riscos a que ele possa estar exposto ao preparar e administrar estas drogas é essencial que o mesmo esteja em constante atualização.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRYSTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE PARA UTILIZAÇÃO
5 EM SORO GLICOSADO , caracterizado pelas seguintes etapas:
- (a) Suspender num reator de vidro acoplado a um condensador 90 gramas a 110 gramas de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-
10 6(9H)-ONA (base livre) em 9,9 litros a 1,1 litros de água desmineralizada sob forte agitação a temperatura ambiente até completa homogeneização e até a obtenção do 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA (base
15 livre) aquoso;
- (b) Adicionar sob agitação ao obtido em (a) de 13,5 gramas a 16,5 gramas de bases inorgânicas, pH entre 10,5 a 12,5 até a solubilização total do meio;
- (c) Elevar a temperatura da solução obtida em (b) sob agitação para uma faixa que varia de 75° a 90°C e adicionar de 5,4 gramas a 6,6 gramas de ácidos até um pH na faixa de 4,5 a 5,5;
- (d) Resfriar sob agitação a solução obtida em (c) na faixa de 5° a 7° C e obter a cristalização do
20 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA (base livre) e manter sob agitação a suspensão obtida, na temperatura citada, durante um período de tempo compreendido entre 25 e 40 minutos;
- (e) Filtrar o sólido obtido em (d) após 25 a 40 minutos sob agitação a uma temperatura que varia de 5° a 7°C e lavar o sólido com solventes;
30

(f) Transferir o sólido obtido de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA para um reator vitrificado acoplado a um condensador e adicionar solventes a base de etanol, metanol, propanol, butanol ou isopropanol numa razão de 4 a 6 partes em relação à massa do sólido de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA e aquecer a suspensão sob agitação até refluxo intenso de 3 a 4 horas;

10 (g) Resfriar a suspensão obtida em (f) a temperatura ambiente de 20° a 30°C e proceder a filtração;

(h) secar o sólido de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA (base livre) obtido em (g) em estufa a vácuo por 3 a 5 horas a uma temperatura que varia de 60° a 80°C; e

15 (i) Obter de 90,4 gramas a 100,4 gramas do produto seco a base de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA (base livre) e um rendimento final compreendido entre 20 89 a 98%.

2. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser empregado na etapa (a) 1 litro de água desmineralizada na proporção de água desmineralizada em relação ao 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA de 8 a 20 partes.

3. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a proporção é preferentemente de 10 partes.

30 4. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser adicionada na etapa (b) preferentemente

15 gramas, de bases inorgânicas tais como hidróxido de potássio, hidróxido de lítio ou hidróxido de sódio.

5. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser empregado preferentemente o hidróxido

5 de sódio (soda cáustica), em quantidade que varia de 0,9 a 2,0 mols de hidróxido de sódio por mol de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA.

10. 6. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 5, caracterizado

pelo fato de ser empregado o hidróxido de sódio (soda cáustica) em quantidade equivalente a 1,1 mol de hidróxido de sódio em relação ao 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA, e pH 11,5.

15. 7. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa (c) a temperatura preferencial é de 85°C e os ácidos empregados são ácido clorídrico fumegante, ácido fluorídrico, ácido acético ou ácido cítrico e numa concentração preferencial de 6 gramas.

20. 8. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de ser empregado preferentemente o ácido clorídrico fumegante e o pH preferencial é de 4,5.

25. 9. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa (d) a temperatura preferencial é de 5°C e um período de tempo preferencial é de 30 minutos.

30. 10. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa (e) a filtração ocorre com água a uma temperatura de 5 a 7°C na proporção de 1/10

do volume de água utilizado no início do processo e o sólido é lavado com solventes orgânicos a base de acetona, etanol, metanol ou isopropanol.

11. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de ser empregado preferencialmente o solvente orgânico isopropanol.

12. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa (f) a ressuspenção ocorre preferentemente em 4 horas e o solvente preferencial é o isopropanol.

13. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a na etapa (g) a temperatura de resfriamento preferencial é 25° C.

14. 14. **PROCESSO** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na etapa (h) secagem ocorre preferentemente em 4 horas a temperatura preferencial de 70°C.

15. **SOLUÇÃO A BASE DE CRISTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE** caracterizado pelo fato de que a solução pré-diluída de glicose contendo o composto ativo ser apresentada de forma límpida sem oxidação e com o pH em torno de 5,5.

16. **PROCESSO DE ACONDICIONAMENTO DA SOLUÇÃO A BASE DE CRISTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1 H-PURIN-6(9H)-ONA ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE** caracterizado pelo fato da solução pré-diluída de glicose com o 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA ser acondicionada em sistema fechado.

17. 17. **USO DE SISTEMA FECHADO** caracterizado pelo fato de ser para acondicionamento da solução pré-diluída de glicose com cristais de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA isentos de resíduos de alcalinidade.
- 5
18. **USO** de acordo com a reivindicação 17 caracterizado pelo fato da dita solução ser acondicionada em bolsa plástica flexível de trilaminado.
- 10
19. **USO**, de acordo com a reivindicação 18 caracterizado pelo fato de ser a bolsa composta por três camadas distintas.
20. **USO** de acordo com as reivindicações 18 e 19, caracterizado pelo fato de que a camada externa é de poliéster, camada intermediária é de polietileno e a camada interna é de copolímero propileno.
- 15 21. **USO** de acordo com a reivindicação 20 caracterizado pelo fato de que o poliéster resiste ao calor e possui resistência a esforços mecânicos e abrasivos, o polietileno proporciona flexibilidade e atua como barreira na troca de umidade e vapores entre o ambiente
- 20 e o copolímero propileno é impermeável flexível e inerte.
22. **USO DA SOLUÇÃO** da reivindicação 15 caracterizado pelo fato de ser no tratamento de pacientes imunodeprimidos portadores de infecção virais.
- 25 23. **USO** de acordo com a reivindicação 22 caracterizado pelo fato de ser no tratamento de indivíduos portadores de AIDS e imunotransplantados.
24. **USO** de acordo com a reivindicação 22 caracterizado pelo fato de ser no combate de um amplo espectro de infecções virais incluindo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus,
- 30

adenovírus, vírus do herpes zoster e herpesvírus tipo 1 e 2.

25. USO DO SISTEMA FECHADO das reivindicações 17 a 21 caracterizado pelo fato de ser no tratamento de 5 pacientes imunodeprimidos portadores de infecção virais.
26. USO de acordo com a reivindicação 25 caracterizado pelo fato de ser no tratamento de indivíduos portadores de AIDS e imunotransplantados.
27. USO de acordo com a reivindicação 25 caracterizado pelo 10 fato de ser no combate de um amplo espectro de infecções virais incluindo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus, vírus do herpes zoster e herpesvírus tipo 1 e 2.
28. USO dos cristais de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA, caracterizado 15 por serem isentos de alcalinidade, para a preparação de soluções pré-diluídas em glicose acondicionadas em sistema fechado, e para serem empregadas no tratamento de pacientes imunodeprimidos portadores de infecção 20 virais.
29. USO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de ser para no tratamento de indivíduos portadores de AIDS e imunotransplantados.
30. USO de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por 25 ser no combate de um amplo espectro de infecções virais incluindo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus, vírus do herpes zoster e herpesvírus tipo 1 e 2.

RESUMO

"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE CRYSTAIS DE 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA PARA UTILIZAÇÃO EM SORO GLICOSADO; SOLUÇÃO A BASE DOS DITOS CRYSTAIS ISENTOS DE RESÍDUOS DE ALCALINIDADE; PROCESSO E USO DE SISTEMA FECHADO NO ACONDICIONAMENTO DA SOLUÇÃO; e USO DA SOLUÇÃO E DO SISTEMA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS."

A invenção trata de um processo de obtenção de cristais de 9-((1,3-DIHIDROXIPROPAN-2-ILOXI)METIL)-2-AMINO-1H-PURIN-6(9H)-ONA (GANCICLOVIR) isentos de resíduos de alcalinidade. A solução pré-diluída apresenta-se pronta para administração ao paciente, sendo armazenada em sistema fechado, evitando-se assim os riscos de contaminação.

Refere-se também a solução pré-diluída a base de cristais de 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1h-purin-6(9h)-ona isentos de resíduos de alcalinidade; ao processo de acondicionamento da solução pré-diluída injetável obtida em sistema fechado, e ao uso dos referidos cristais de Ganciclovir, isentos de resíduos de alcalinidade, em soro glicosado; ao uso de sistema fechado para acondicionamento da solução e ao uso da solução e do sistema fechado no combate de doenças.

Pelo processo da presente invenção foi desenvolvido um produto que apresenta como principais características o fato de ser estéril, apresentar-se adequado para ser acondicionado em sistema fechado através de bolsa plástica estéril, apresentar-se estável, possuir pH apropriado para o seu acondicionamento em sistema fechado, o qual é o mesmo da solução. O alcance da estabilização do produto final ocorreu em face da alteração do tipo de cristal da molécula do 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1 H-purin-6(9H)-ona.

A presente invenção vem concluir que o uso de preparações pré-diluídas, em sistema fechado, diminui os riscos de erros na administração de medicamentos, diminuindo ainda as etapas de manuseio do medicamento pela equipe de enfermagem do hospital, além de contribuir para reduzir os riscos de contaminação.

O produto obtido pela presente invenção apresenta-se na forma de solução de glicose com 9-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)metil)-2-amino-1H-purin-6(9H)-ona (Ganciclovir) acondicionada em bolsa plástica flexível (sistema fechado), preferencialmente preparada com o emprego de trilaminado plástico.

A presente invenção está relacionada ao setor médico e terapêutico, principalmente no tratamento de pacientes imunodeprimidos portadores de infecção virais.